Untersuchungen über die Häufigkeit der Serumhepatitis nach Bluttransfusionen am Krankengut der Chirurgischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität des Saarlandes aus den Jahren 1965 und 1966

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Margrit Reiter

Saarbrücken

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542718_0065

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 23. 12. 1969 abgelegt.

Aus dem Institut für Anästhesie der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. K. Hutschenreuter

" Untersuchungen über die Häufigkeit der Serumhepatitis nach Bluttransfusionen am Krankengut der Chirurgischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität des Saarlandes aus den Jahren 1965 und 1966 "

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

MARGRIT REITER

geb. am 3. 6. 43 in Saarlouis

Dekan: Prof. Dr. med. G. DHOM

Referent: Prof. Dr. med. K. HUTSCHENREUTER

Inhaltsangabe

		Seite
A.	EINLEITUNG	3
	I. Geschichte	3
	II. Epidemiologie	5
	III. Übertragungsmodus	9
	IV. Infektiosität	10
	V. Klinischer Verlauf	11
	VI. Erkrankungshäufigkeit	16
	VII. Latente Serumhepatitis	19
	VIII. Immunität	22
	IX. Prophylaxe	23
B.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
	I. Fragestellung	33
	II. Methodik	33
	III. Ergebnisse	35
	a. Erkrankungshäufigkeit (ikterische Serumhepatitis)	37
	b. Kasuistik	40
	c. Erkrankungshäufigkeit (latente Serumhepatitis)	45
	d. Prophylaxe	54
C.	ZUSAMMENFASSUNG	55
D.	LITERATURVERZEICHNIS	60

UNIV. LEIDEN BIBL.

A. EINLEITUNG

I. Geschichte

Im Jahre 1884 wurde erstmals in Bremen nach Pockenschutzimpfungen Gelbsuchtepidemien beschrieben. HIRSCH, später LÜRMANN und JEHN (41) berichteten ebenfalls über ein gehäuftes Auftreten von Hepatitiden nach Pockenschutzimpfungen.

Aber erst in neuerer Zeit wurde die sogenannte Serumhepatitis als eine Erkrankung eigener Genese erkannt, ausführlich vor allem durch amerikanische Autoren untersucht und die Ergebnisse in zahlreichen Statistiken veröffentlicht.

1937 wiesen FINDLAY und Mc. CALLUM in England erneut auf die Gefahr einer Hepatitisübertragung nach Pockenschutzimpfungen hin.
1938 wurde von R. und W. JUNET erstmalig eine Hepatitisübertragung durch Bluttransfusionen beschrieben.
1946 beschrieb MAKARI (51) bereits den Kephalin-Flockungstest als eine Methode, mit deren Hilfe man die präikterische Phase der Hepatitis erkennen und so die mögliche Übertragung einer Serumhepatitis verhindern könne.

Im Jahre 1947 erfolgte erstmals im deutschen Schrifttum eine Mitteilung über die Serum- oder Inokulationshepatitis durch HÖRSTEBROCK (38). 1949 veröffentlichte HASSELMANN (31) eine Arbeit, in der er über Hepatitiserkrankungen nach Bluttransfusionen und Salvarsankuren berichtete.

Vor allem durch Beobachtungen und Erfahrungen, die im Laufe des zweiten Weltkrieges gesammelt wurden, gelangte die Erkenntnis, daß durch parenterale Eingriffe, wie zum Beispiel durch Spritzen, Blutentnahmen mit der Schneppermethode, Tätowierungen, vor allem aber durch Transfusionen von Blut und Blutderivaten das Hepatitisvirus übertragen werden kann, zu immer größerer Bedeutung.

In den folgenden Jahren beobachteten auch zahlreiche andere Autoren Hepatitiserkrankungen im Anschluß an iatrogene parenterale Eingriffe, besonders aber nach Blut- und Plasmatransfusionen.

Unter der großen Zahl von Veröffentlichungen sind besonders die Arbeiten von Mc. COLLUM und BAUER (11), Mc. GRAW, STRUMIA und BURNS (24), CREUTZFELD (12, 13, 14, 15), KATZ et al. (44), MARTINI (52), KREBS und SCHARENBERG (46), MATTHES (53), NEEFE et al. (60, 61), REISSIGL (68), RICARDO (69), RÖMER (72, 73), SARTWELL (75),

SAUTHOFF (76), SHIMIZU und KITAMOTO (77), SIEDE (80), STRUMIA et al. (90), WALLACE (92), WEHRLI (93) und WELLER (94) zu erwähnen.

Über Fragen der Äthiologie sowie des Verlaufes der Serumhepatitis wurde vor allem von HÄSSIG (29), HAHN (30), HEEPE (37), SIEDE (80, 81, 82) und RÖMER (72) diskutiert.
Auch von BEHRENDS und STEINHARD (9a), MATTHES und RIEDERER (54) und STOKES und al. (87, 88, 89) wurde immer wieder auf die Möglichkeit einer Hepatitisübertragung durch Bluttransfusionen hingewiesen.

II. Epidemiologie

Da man annahm, daß für die okulierte, das heißt durch iatrogene Maßnahmen übertragene Hepatitis, ein Virus B verantwortlich sei und für die Kontakthepatitis ein Virus A, empfahl die Weltgesundheitsorganisation 1953 die allgemeine Bezeichnung "Serumhepatitis" bei Inokulierung und "Hepatitis infectiosa" bei Kontaktübertragungen.

Die Frage, ob die beiden Hepatitiserkrankungen, die sich nach KALK (42) grundsätzlich weder in ihrem Verlauf, noch in Bezug auf Komplikationen und Prognose wesentlich voneinander unterscheiden und auch histologisch das gleiche Bild bieten,

nur durch einen Erreger mit unterschiedlicher Virulenz oder durch zwei verschiedene Erreger hervorgerufen werden, ist immer noch nicht endgültig geklärt.

RIGHTSEL und seine Mitarbeiter (71) beschreiben zwar eine eindeutige und reproduzierbare Methode, das Hepatitisvirus elektronenmikroskopisch darzustellen, aber diese Methode ist wohl für die meisten Laboratorien zu kostspielig und aufwendig.

RÖMER (72) berichtet von einer Methode, bei der mit Hilfe der Ultrafiltration durch isoporöse Gradokolmembranen die wahrscheinliche Größe des Virus B mit einem Durchmesser von höchstens 16 mμ - zumindest in einer Achse - ermittelt wurde.

Lediglich aus epidemiologischen und immunologischen Erwägungen wurde ein Virustyp A als Erreger der Hepatitis infectiosa und ein Typ B für die Serumhepatitis postuliert.

Dennoch sind einige Autoren der Ansicht, daß beide Erkrankungsformen durch einen gemeinsamen Erreger verursacht werden, wobei die Serumhepatitis als eine abgewandelte Form der Hepatitis infectiosa betrachtet wird.

Diese Auffassung wird in Deutschland vor allem von HAHN (30) und WELLER (94) vertreten, der die verlängerte Inkubationszeit der Serumhepatitis als Folge einer Wirkung von Immunkörpern erklärt, die gleichzeitig mit dem Hepatitisvirus übertragen werden und dabei nach dem Prinzip des Rekonvaleszentenserums den Krankheitsausbruch verzögern.

RÖMER (74) vertritt die Ansicht, daß es ebenso wie bei den verschiedenen Gruppen von Entero-, Adeno-, Myxo- und sonstiger Viren auch bei den Hepatitiserregern außer den bereits seit langem bekannten Typen A und B noch weitere, bisher mangels geeigneter Laboratoriumsmethoden nicht erfaßbare und differenzierbare Typen gibt.

SELANDER (79), der in den Jahren 1931 - 1937 die Hepatitishäufigkeit in Schweden studiert hat, kam bereits, infolge der unterschiedlichen Inkubationszeit zu der Überzeugung, daß es zwei Hepatitisformen geben müsse.

Die auffälligsten Unterschiede zwischen der Hepatitis infectiosa und der Serumhepatitis sind in der folgenden Tabelle (nach SIEDE - 80) zusammengestellt.

I. Tabelle

	Hepatitis infectiosa	Serum-hepatitis
Inkubationszeit	15 - 40 Tage	60 - 160 Tage
Übertragungsmodus	oral	parenteral
Epidemisch	ja	nein
Immunität	gegen Hep. infectiosa	gegen Serum-hepatitis
Erkrankungsbeginn	akut	schleichend
Jahreszeitliches Auftreten	Herbst-Winter	ganzjährig
Bevorzugtes Alter	Kinder, Jugendliche	alle Altersgruppen
Hep. inf. Antigen-Hauttest	+	-

III. Übertragungsmodus

Das wesentliche Charakteristikum der Serumhepatitis ist nach SIEDE (80) darin zu erblicken, daß als Überträgermodus das Eindringen des Erregers nach Durchtrennung des Integumentes (Inoculation) geschieht.

Die häufigste Veranlassung dazu ist die Bluttransfusion mit solchem Blut, das das Virus B enthält. Eine wesentliche Übertragungsmöglichkeit ist aber auch dadurch gegeben, wenn in zu Injektionen verwendeten Spritzen und Kanülen Blutbestandteile haften, die noch infektiös sind.
Dazu genügen bereits 0,001 ccm Serum.

SIEDE (82) betont ausdrücklich, daß allen mehrfach verwendbaren Spritzen und Kanülen die Gefahr anhaftet, daß sich das Hepatitisvirus in kleinsten Eiweißpartikeln, die sich als Verunreinigungen an den Verbindungsstellen festsetzen können, über lange Zeit infektionstüchtig hält.

Durch sorgfältige Sterilisationsmaßnahmen, zum Beispiel die Sterilisation im Autoklaven während 15 Minuten bei 2,6 Athmosphären und 134° C oder

die neuerdings fast generell übliche Verwendung von Einmalspritzen, trat die "Spritzanamnese" als Ursache für die Hepatitisübertragung weitgehend in den Hintergrund.

Durch die steigende Anzahl der zu therapeutischen Zwecken verabreichten Blut- und Plasmakonserven und dem leider bis heute noch nicht möglichen eindeutigen Nachweis des Virus, steigt die Zahl der infolge von virushaltigen Blut- oder Plasmakonserven infizierten und erkrankten Patienten ständig an. Für die Virusübertragung kommen vor allem solche Spender in Frage, die niemals eine klinisch manifeste Erkrankung durchmachten, deren Blut jedoch virushaltig ist, ferner Personen, die von einer Hepatitiserkrankung vollständig genesen sind und ohne irgend eine Veränderung der Leber Virusträger sind. Aber auch solche Spender, die an einer anhaltenden Hepatitis leichten Ausmaßes oder an der anikterischen Form erkrankt sind, kommen als ständige, gefährliche Infektionsquelle in Frage.

IV. Infektiosität

Da die unterschiedliche Inkubationszeit meist das Hauptkriterium bei der Diagnosestellung bleiben muß, sind die Ergebnisse über die ver-

schiedenen Inkubationszeiten, die RÖMER (74) veröffentlichte, besonders interessant.

Er fand nämlich, daß bei der Serumhepatitis das Virus bereits während der Inkubationszeit - der früheste Nachweis war 87 Tage vor Ausbruch des Ikterus - im Blut nachweisbar ist.

Das gleiche gilt für das akute Stadium und - wenigstens zum Teil - für viele Jahre nach Abklingen der akuten Symptome.
Der späteste Nachweis - bei einem Fall von Lebercirrhose - gelang fünf Jahre nach dem erstmaligen Nachweis des Virus.
Im Stuhl wurde das Virus nie nachgewiesen.

V. Klinischer Verlauf

KALK (42) betont, daß es zur Zeit weder serologisch noch histologisch, noch durch direkten Erregernachweis gelingt, eine Hepatitis infectiosa von einer Serumhepatitis zu trennen. Grundsätzlich findet er bei beiden Erkrankungen den gleichen Verlauf, die gleichen Komplikationen und auch keine wesentlichen ungünstigeren Prognosen.

SIEDE (80) fand dagegen bei Beobachtungen an 25 an Serumhepatitis erkrankten Studenten die

präikterische Phase wie auch die Gesamtkrankheitsdauer wesentlich verlängert. Auch der Krankheitsverlauf gestaltete sich erheblich schwerer als bei den zur gleichen Zeit behandelten Hepatitis infectiosa-Fällen.

Das klinische Bild der Serumhepatitis unterschied sich von dem der Hepatitis infectiosa vor allem durch den schleichenden Beginn ohne Fieber, das längere präikterische Stadium, das häufigere Auftreten von Rheumatoiden, den schwereren Verlauf mit größerer Comagefahr, die längere Krankheitsdauer, die intensivere Gelbsucht und die langsamere Rückbildung mit der Gefahr der Bildung einer chronischen Hepatitis.

Neben der größeren Neigung, in ein Coma hepaticum überzugehen, liegen auch die Angaben, die über die Mortalität gemacht werden, wesentlich über denen, die von der Hepatitis infectiosa bekannt sind. STEELE (85) fand ein Verhältnis von 4,8 zu 3,4 %. OPPERMANN und WEDEKIND (65) errechneten bei der Serumhepatitis sogar eine Mortalität von 14 % gegenüber 6 % bei der Hepatitis infectiosa. FRANKE und RAVEN (21) errechneten eine Mortalitätsrate von 5 % (sh. Tabelle II), fanden aber keinen Unterschied zur Hepatitis infectiosa in Bezug auf die Beschwerden in der präikterischen Phase, den

Serumbilirubinwerten, Takata und anderen Leberfunktionsprüfungen, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leberbiopsie.

Die Fälle mit letalem Ausgang waren entweder durch ein Coma hepaticum oder durch eine akute gelbe Leberatrophie gekennzeichnet.
Die Befunde wurden alle autoptisch bestätigt.

II. Tabelle

Letalität der Serumhepatitis (nach [illegible])

Autor	Zahl der Serumhep.	Todesfälle absolut	Todesfälle in %
Silbrigkeit u. Föckler	21	13	62
Ratnoff u. Mirick	40	11	27,5
Mc. Nalty	41	8	20
Seitz	17	3	18
In Varese (Italien)	etwa 100	12	12
Osterwald	26	2	8
Ratnoff u. Mirick	39	2	5
Lehan u. Mitarbeiter	134	7	5
Martini	37	2	5
Franke u. Raven	143	7	5

III. Tabelle (nach CREUTZFELD - 15)

Autor	Zahl der Serumhep.	Todesfälle absolut	Todesfälle in %
Lehane	112	7	6,2
Bruckner	126	7	5,5
Allen	189	21	12
US-Hepatitis-Surveillance Rep. (1964)	537	60	11,2

MEHLER (55) fand bei Untersuchungen zur Klinik der Hepatitis epidemica unter 366 wegen akuter Hepatitis in den Jahren 1958 - 64 behandelten Patienten 128 = 35 % mit einer Spritzenanamnese.
Bei 99 Patienten war eine reine Spritzenanamnese (31 Diabetiker, 8 Tuberkulosekranke, 60 sonstige Erkrankungen) und bei 29 Patienten Bluttransfusionen die Ursache der akuten Hepatitis.

Dabei stellte er fest, daß bei denjenigen Hepatitisfällen, die eindeutig auf eine Hepatitiserkrankung in der Umgebung zurückgeführt werden konnten (8 %), kein einziges Mal ein Übergang in ein chronisches Stadium, ein Coma hepaticum oder maligne Verläufe beobachtet wurden.

Bei der Serumhepatitis aber (= Spritzen- und Bluttransfusionen) in 8 % der akute Verlauf in

ein chronisches Stadium überging, in 5 % ein Coma hepaticum und in 13 % ein maligner Verlauf beobachtet wurde.
Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Serumhepatitis betrug 39 Jahre.

Als Ursache für den ungünstigeren Verlauf und die höhere Mortalität sieht KALK (42) einmal in der gesteigerten Virulenz der Erreger, der mangelnden Durchseuchung der Bevölkerung, aber auch in gleichzeitig bestehenden Infekten, Impfungen, Stoffwechselkrankheiten, Sauerstoffmangel und von früheren Erkrankungen zurückgebliebenen Leberschäden.

MARTINI (52) erklärte den schwereren Verlauf durch den zusätzlichen Leberschaden bei Patienten, die wegen ihrer Grundkrankheit Bluttransfusionen erhalten haben und diese sich in höherem Alter verhängnisvoll auswirken. Aber weder bei den von SIEDE als auch von FRANKE und RAVEN beobachteten Fällen war der Allgemeinzustand von vornherein geschwächt oder handelte es sich um Patienten in höherem Alter.

FRANKE und RAVEN stellen in diesem Zusammenhang die Hypothese auf, daß es zu einer eventuellen allergischen Sensibilisierung der Leber durch vorausgegangene Erkrankungen gekommen ist.

VI. Erkrankungshäufigkeit

In den bisher zahlreich erschienenen Veröffentlichungen über die Häufigkeit der Serumhepatitiserkrankungen schwanken die Angaben zwischen 0,0 und 4,5 %.

Nach HÄSSIG (26) ist in Europa damit zu rechnen, daß 0,5 - 1,4 % der Empfänger von zwei Blutkonserven anschließend an einer manifesten Serumhepatitis erkranken.

MATTHES und RIEDERER (54) fanden nach einer Karenzzeit von zwei Monaten bis zwei Jahren eine Hepatitishäufigkeit von 13 %, bei einer Karenzzeit von 2 - 5 Jahren von 6,3 % und bei einer solchen von mehr als fünf Jahren von 2,6 %.

KREBS und SCHARENBERG (46) stellten eine Tabelle verschiedener Publikationen über die Häufigkeit der Hepatitisübertragungen auf.

IV. Tabelle

Autor	Empfänger	Hep. in %	Kontroll-gruppe	Hep. in %
Madsen	554	1,1	3691	0,14
Mc. Graw, Strumia, Burns	936	1,3	1000	0,2
Hässe, Rütte, Vettiger	189	1,0	330	0,0
Spurling, Shane, Vaughan	891	0,0	1284	0,0
Prochazka und Mitarbeiter	2312	0,69	2102	0,67
Magnazelli	220	4,5	4100	0,02
Schwenzer	464	1,§		
Sborov, Giges, Mann	332	3,6		
Lehane et al.	2796	0,8		
Lah	250	0,0		
Reissigl	1600	0,0		
Reinfried	539	0,9		
Havens, Neefe, Mitarbeiter		0,2-1,0		
Krebs und Scharenberg	403	1,5	403	0,0

CREUTZFELD (12, 15) beobachtete bei 295 Empfängern von Bluttransfusionen in 3,4 % eine ikterische Hepatitis innerhalb von sechs Monaten nach einer Transfusion von einer oder mehreren Konserven. Dabei wurde eine deutliche Incidenz an ikterischer Hepatitis bei Massivtransfundierten sichtbar. Ein Maximum an Erkrankungen ergab sich bei den Patienten, die sechs Blutkonserven erhalten hatten. Bei höheren Transfusionseinheiten nahm die Hepatitishäufigkeit wieder ab.

V. Tabelle

Transfusion pro Empfänger	Empfänger	Hepatitiden in %
1	880	1,4
2	572	2,7
3	218	3,2
4	323	2,5
5	135	6,7
6	96	8,3
mehr als 6	321	5,4 - 7,8

Häufigkeit der ikterischen Transfusionshepatitis in Chicago (nach ALLEN und SAYMAN (5) 1961)

HÄSSIG (26) erklärte dieses auffällige Phänomen in der Weise, daß zwar mit zunehmender Zahl der Transfusionen die Gefährdung der Empfänger, an einer Serumhepatitis zu erkranken, steigt, daß aber, nachdem ein Maximum erreicht ist, die Patienten bei Massivtransfusionen durch die gleichzeitige Zufuhr von Virus und Antikörpern häufig nur an einer subklinischen, anikterischen Serumhepatitis erkranken oder ohne biologische Veränderungen der Leber immunisieren. Er nimmt deshalb an, daß die anikterischen Fälle von posttransfusioneller Serumhepatitis etwa zehnmal häufiger sind als die ikterischen.

VII. Latente Serumhepatitis

Von großer Bedeutung war die Erkenntnis, daß nicht nur durch Blut von Spendern, die sich gerade im Inkubationsstadium einer Hepatitis befanden oder irgendwann einmal an einer Hepatitis erkrankt waren, sondern auch durch solche Spender, die nie eine manifeste Hepatitis durchgemacht hatten, eine Serumhepatitis ausgelöst werden konnte.

Alle bisher genannten Zahlen bezogen sich aber lediglich auf Erkrankungen mit manifestem Ikterus.

Alle anikterisch verlaufenen Fälle mußten unberücksichtigt bleiben, da sichere Kriterien zur Erkennung der subklinischen, anikterischen Erkrankungen fehlten.

Erst durch die Einführung der Fermentdiagnostik der Lebererkrankungen durch FRANKEN (22), KREBS et al. (47), STICH (86), VETTER und HEINRICH (91), WROBLEWSKI (95), WÜST und SCHÖN (97) und regelmäßige Nachuntersuchungen aller Empfänger von Blutkonserven während der gesamten Inkubationszeit, sind genauere Aussagen über die absolute Häufigkeit der Serumhepatitis möglich geworden.

Die ersten entsprechenden Untersuchungen wurden von SHIMIZU und KITAMOTO (77) unternommen. Sie beobachteten bei 175 Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten, während mindestens 90 Tagen die Werte der SGPT und SGOT.
Nur 6 % der Patienten wurden ikterisch, dagegen kam es bei 64,5 % der Patienten innerhalb der Inkubationszeit zu signifikanten Erhöhungen der SGPT, die durch eine anschließende Leberbiopsie als Zeichen einer Virushepatitis gedeutet werden mußten.

FITCH und Mitarbeiter (20), NORRIS und Mitarbeiter (62), HÄSSIG und Mitarbeiter (27, 28),

HAHN (30), HEEPE (37), RAPPAPORT (67), REISSIGL (68), RICHERT (70), STOKES und Mitarbeiter (87) und STRUMIA (90) haben sich ebenfalls mit dem Problem der latent verlaufenden Serumhepatitis befaßt. MATTHES (53) gibt eine latente Virusdurchseuchung der Bevölkerung von mindestens 4,2 % an, während HÄSSIG (27, 28) nur mit 1 % und LANGEN (48) mit 1,4 % latent bleibender Hepatitiserkrankungen rechnen.

Unter dem Kollektiv der Blutspender sollen 0,5 % unerkannte Hepatitisvirusträger versteckt sein. SIEDE (80).
HEEPE (37) bezeichnet den abortiven Verlauf der Hepatitis sogar als die klassische Verlaufsform, die nur durch das Hinzutreten weiterer Schäden in die manifeste, ikterische übergehe.

Die einzigen Beschwerden dieser latent an Hepatitis erkrankten Patienten sind lediglich wochen- bis monatelang anhaltende "nervöse" Beschwerden, vor allem verringerte Leistungsfähigkeit, erhöhte Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, leichtes Schwitzen, Herzklopfen, Polyurie und Schmerzen im Oberbauch. Ähnliche Beschwerden also, wie sie auch von Hepatitis-Rekonvaleszenten geklagt werden.

Die sogenannte vegetative Dystonie scheint demnach eine häufige Begleiterscheinung und oftmals die einzige klinische Manifestation der abortiven Hepatitis zu sein.

In anderen Fällen kann es sich auch um die nicht seltenen stationären, posthepatischen Syndrome einer subakuten, anikterischen und deshalb unerkannten Hepatitiserkrankung handeln, die ebenfalls Beschwerden im Sinne einer vegetativen Dystonie verursachen kann.

VIII. Immunität

Mit der Frage der Immunität haben sich besonders NEEFE und Mitarbeiter (60, 61) und MURRAY (58, 59) und HAVENS (35, 36) befaßt.
Freiwillige, die eine Serumhepatitis überstanden hatten, wurden künstlich mit homologen Stämmen des Virus B infiziert und erwiesen sich als immun. Dagegen erkrankten Freiwillige, die eine Serumhepatitis überstanden hatten, an Hepatitis infectiosa nach experimenteller Impfung mit Virus A.

Es besteht also keine gekreuzte Immunität zwischen den beiden Virushepatitiden.

IX. Prophylaxe

Die Verhütung der Serumhepatitis wird durch die hohe Widerstandskraft des Virus B gegen physikalische und chemische Einwirkungen erheblich erschwert.

Die Vernichtung des Virus B wurde mittels UV-Licht, N-Lost, Sulfa-Lost, Propriolacton und mittels Lagerung für sechs Monate bei Zimmertemperatur versucht. Aber keine dieser Methoden erwies sich als regelmäßig und ausreichend erfolgreich.
HAVENS (36), MURPHY und WORKMANN (57), ALBRECHT und Mitarbeiter (2).

Während die Serumhepatitisübertragung heute durch Instrumente und andere ärztliche Maßnahmen durch gewissenhafte Sterilisation im Autoklaven oder Verwendung von Einmalspritzen sicher vermeidbar geworden ist, ist das Risiko bei Blut- und Plasmatransfusionen bis heute noch immer nicht sicher auszuschalten.

RICHERT (70), LENGSFELD (49), DUBS (18), WEHRLI (93) unternahmen Versuche mit serumhepatitishaltigem, UV-bestrahltem Serum, allerdings mit sich wiedersprechenden Ergebnissen.
LO GRIPPO (25) benutzte Beta-Propriolacton als Hepatitisdesinfizienz. STOKES und SMOLENS (89)

empfahlen eine Kombination beider Methoden. Einfache Lagerung bei Raumtemperatur soll nach ALLEN (4) zur Senkung der Hepatitiserkrankungen beitragen. WALLACE (92) stellte eine Verringerung der Serumhepatitiserkrankungen fest, die abhängig war von der Dauer der Lagerung der Blutkonserven. Bedenkt man den meist schweren Verlauf der Serumhepatitis, die große Gefahr des Übergangs in ein chronisches Stadium oder Zirrhose (KLIMA - 45) und ihre relativ hohe Letalität, so versteht man die zahlreichen Versuche, die bisher unternommen wurden, einen brauchbaren Hepatitis-Screening-Test zu finden, und damit eine Erkennung und Ausscheidung von Hepatitisvirusträgern zu ermöglichen.

Da zum Teil aus finanziellen Gründen, aber auch, da die Hepatitis anikterisch verlief und als solche nicht erkannt wurde, die Angaben der Spender nicht ausreichend waren, sämtliche Virusträger durch anamnestische Befragung vom Blutspenden auszuschließen, waren einfache, in jedem Blutspendedienst durchführbare Screening-Tests zu finden, von großer Wichtigkeit.

Zunächst bediente man sich verschiedener Serumlabilitätsproben, wie zum Beispiel des Weltmannschen Koagulationsbandes, der Takata-Reaktion,

des Thymoltrübungstestes, der Kephalin-Flockungsreaktion, der Elektrophorese und der Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit.
Sie erwiesen sich jedoch alle als zu wenig krankheitsspezifisch. Ein weiterer Nachteil bestand darin, daß sie nicht regelmäßig positiv ausfielen (SIEDE - 83). Nach KALK und WILDHIRT (43) zeigt jeder vierte Hepatitisfall keinerlei pathologische Befunde dieser Tests und kann nur mit Hilfe der Leberbiopsie eindeutig erfaßt werden. Den Anforderungen eines Blutspendedienstes, nämlich ausreichende Empfindlichkeit, Spezifität und billige und praktische Durchführbarkeit in der Routinearbeit werden sie nicht gerecht.

Nach der Entdeckung des Hepatitisvirus arbeitet vor allem RIGHTSEL (71) daran, eine Reaktion, ähnlich der Komplementbindungsreaktion zu finden, wobei die spezifisch gegen die Krankheitserreger gebildeten Antikörper qualitativ erkannt und quantitativ gemessen werden könnten. Ob, und wann dies aber einmal gelingen wird, ist bis heute noch unklar.

Viele Autoren, vor allem FRANKEN (22), EGGART (19), SIEDE (83), VETTER (91), STICH (86), LINDNER und WALTER (50a), LINDNER (50), WÜST (97), KREBS und SCHARENBERG (46), WROBLEWSKI (95), HÄSSIG (26)

und BANG (8) unternahmen den Versuch, die Transaminasen auf die Möglichkeit hin zu untersuchen, ob man mit ihrer Hilfe die Hepatitisvirusträger unter den Blutspendern erkennen und ausscheiden kann. WROBLEWSKI und Mitarbeiter (95) sahen eine SGOT-Erhöhung bereits vor dem Einsetzen klinischer Erscheinungen und vor dem Ansprechen anderer Funktionsproben.
Demgegenüber geben HAUSSMANN (32) und eine Reihe anderer Autoren der SGPT-Bestimmung als Screening-Test für die Hepatitis in ihren verschiedenen Stadien den Vorrang.

Was die Spezifität der SGPT in Bezug auf die Erkrankung anbelangt, so ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß immerhin 2/3 aller erfaßbaren Fälle eine anikterische Hepatitis als Ursache der Fermenterhöhung haben und weder anamnestische noch sonstige Anhaltspunkte für eine durchgemachte Hepatitis boten. LENGSFELD (49).

Daß eine Virämie ohne jedes Krankheitssymptom möglich ist, beweisen nicht nur die inzwischen sehr zahlreich durchgeführten Reihenuntersuchungen auf Transaminaseerhöhungen bei Hepatitisepidemien, zum Beispiel durch SCHÖN (78), ENGLISCH und WÜST, sondern wird auch sehr deutlich an

einer Arbeit von CREUTZFELD, SCHMITT und Mitarbeitern demonstriert (14). Es wird von einem Fall berichtet, daß ein Blutspender während zehn Jahren (1949 - 59) insgesamt 95mal Blut gespendet hat. Obwohl er bei den routinemäßig durchgeführten Serumlabilitätsproben nie durch pathologische Befunde aufgefallen ist, hat er doch in dieser Zeit bei nicht weniger als neun Empfängern seines Blutes eine Serumhepatitis verursacht.

Inzwischen wurden in verschiedenen Blutspendediensten Untersuchungen darüber angestellt, wie häufig SGPT-Erhöhungen unter den Blutspendern gefunden werden. Einige Werte sind auf der folgenden Tabelle, zusammengestellt von CREUTZFELD (15), wiedergegeben.

VI. Tabelle

Autor	Ort	Spender	Methode	SGPT >20 I.E. in %
Stampeli et al.	Bern	2243	UV-Test	3,4
Gallasch et Verma	Göttingen	3000	"	2,5
Schmitt et al.	Springe	15691	"	2,8
Oberdorfer	München	8477	"	3,0
Schmitt et al.	Freiburg	3000	Farb-Test	4,0
Brand et al.	Arnhelm	2799	"	3,9
Anderson et al.	Los Angeles	1793	"	10,9
Haussmann	B.-Baden	152972	"	4,7

Bemerkenswert hierbei ist, daß mit Hilfe des UV-Testes, der wesentlich zuverlässiger und spezifischer als der Farbtest ist, etwas seltener erhöhte Transaminasen gefunden werden.

CREUTZFELD (15) fand eine steigende Erkrankungshäufigkeit an Serumhepatitis mit zunehmenden SGPT-Werten der Spender der Blutkonserven.

VII. Tabelle nach CREUTZFELD (15)

SGPT	Empfänger	ikter. Hep. in %
SGPT < 20 IE	295	3,4
SGPT > 20 IE	247	6,1
SGPT > 30 IE	55	10,9
SGPT > 40 IE	32	12,5
SGPT > 50 IE	11	36,5

Bei einem Vergleichskollektiv von 367 Patienten, die in der gleichen Klinik, aber ohne Bluttransfusionen behandelt worden waren, trat lediglich in 0,54 % eine ikterische Hepatitis auf.

Da das Risiko einer Hepatitisübertragung mit der Zahl der Spender, die an einer Konserve beteiligt sind, steigt, empfiehlt SIEDE (80), nicht mehr als zehn Spender für Sammelblut, Konserven und Trockenplasma heranzuziehen.

Um eine Serumhepatitis so weit als möglich zu verhüten, schlägt RÖMER (72) eine sorgfältige Auswahl der Spender nach den im Jahre 1952 von der WHO ausgearbeiteten Richtlinien vor.

Nach MATTHES (53) ist die Serumkonserve im großen und ganzen als ungefährlich für die Übertragung einer Hepatitis anzusehen, da das Virus hauptsächlich im Fibrinogen und im antihämophilen Globulin zu finden ist, also in Fraktionen, die die Serumkonserve nicht mehr enthält.

Das Problem des Spenderausschlusses wurde 1955 im Rahmen des 5. Europäischen hämatologischen Kongresses (1) erörtert. Dabei wurde allgemein zwar ein unbefristeter Ausschluß der Hepatitisrekonvaleszenten befürwortet - v. OLDERSHAUSEN (63), HEEPE (37) -, aber im Hinblick auf den allgemeinen Spendermangel, der nach HÄSSIG (28) bei sorgfältiger Einhaltung der Richtlinien der WHO bei 8 % liegt und besonders für die kleinen Blutbanken einen zu großen Spenderausfall bedeuten würde, für nicht durchführbar gehalten. Zudem fanden MATTHES (54) und REISSIGL (68) bei ihren Untersuchungen, daß nach einer Sperrfrist von 5 Jahren das Hepatitisrisiko dem bei Spendern ohne Hepatitisanamnese entspricht.

Die Ergebnisse und Erfahrungen über die Serumhepatitisprophylaxe mit Gamma-Globulin sind sehr widersprüchlich.

STOKES und NEEFE (96) machten bereits im Jahre 1945 den Vorschlag, durch intramuskuläre Injektion von je 10 ml Gamma-Globulin in einmonatigem Intervall im Anschluß an Vollbluttransfusionen einer Serumhepatitis vorzubeugen oder diese dadurch doch zumindest abzuschwächen.

CREUTZFELD (15) dagegen zitiert KRUGMANN, der Gamma-Globulin eher eine modifizierende als wirklich prophylaktische Wirkung zuschreibt, weil lediglich die Zahl der schweren ikterischen Fälle signifikant vermindert werde, während die Zahl der anikterischen Fälle gleichbleibe.

DRAKE (16) ist der Ansicht, daß Gamma-Globulin - auch solches von Personen, die eine Serumhepatitis überstanden haben -, als Prophylaktikum versagt. Dagegen wurde von NEEFE, GELLIS und STOKES beobachtet (61), daß bei Patienten, die einmal an einer Serumhepatitis erkrankt waren, eine Immunität gegen eine erneute Infektion mit Hepatitisvirus B bestand.

ASHLEY (7) und FUHRMANN (23) beobachteten auch einen selteneren Übergang in einen chronischen Verlauf und Lebercirrhose durch prophylaktische Gamma-Globulingaben.

Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine kombinierte passiv-aktive Immunisierung, indem, bei abklingendem Antikörperschutz und fortbestehender Exposition, klinisch unterschwellige Erkrankungen durchgemacht werden, die nun ihrerseits eine langdauernde Immunisierung zur Folge haben.

PREISSIG (66) beschrieb einen Tierversuch, in dem er Hunden, die intraocular mit Hepatitisvirus infiziert wurden, einmal allein mit Austauschtransfusion, einmal mit Austauschtransfusion mit Blut immuner Tiere und einmal lediglich mit einer einmaligen intravenösen Injektion von Hyperimmunserum behandelte. Bei der ersten Versuchsanordnung starben alle Tiere, von der zweiten Versuchsreihe überlebten von sechs Hunden fünf mehrere Tage und bei dem letzten Versuch lebten von vier Tieren drei mindestens drei Wochen lang.

Da die Gamma-Globulinvorräte aber nicht ausreichen würden, bei jeder Bluttransfusion Gamma-Globulinprophylaxe zu betreiben, muß sie wenigstens vorläufig auf einen Personenkreis beschränkt bleiben, der durch das Auftreten einer Transfusionshepatitis besonders gefährdet ist.

Das wären nach ALLEN und SAYMAN (5) Patienten, die älter als 40 Jahre sind (bei ihnen bestand eine Mortalität von 23 %). Andere besonders gefährdete Patienten wären zum Beispiel Schwangere oder Patienten mit gleichzeitig bestehendem schweren chronischem Leiden.

Eventuell, so glaubt CREUTZFELD (15), erübrigt sich auch eine Prophylaxe bei Massivtransfusionen, da dabei genügend Antikörper mit den großen Blutmengen mitverabreicht werden. Eine Immuntherapie bei der manifesten Serumhepatitis gibt es leider bislang noch nicht.

B. Eigene Untersuchungen

I. Fragestellung

Da also die Serumhepatitis eine, sowohl durch ihre Häufigkeit als auch durch ihren Verlauf, nicht zu unterschätzende Gefährdung eines mit Bluttransfusionen behandelten Patienten bedeutet, sollte die Zahl der Serumhepatitiserkrankungen an der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik in Homburg in den Jahren 1965 und 1966 festgestellt werden, wobei gleichzeitig nach einer eventuellen Korrelation zwischen der Anzahl der verabreichten Blutkonserven und der Erkrankungshäufigkeit gefragt war.

II. Methodik

Da es wahrscheinlich war, daß eine Serumhepatitiserkrankung wegen der relativ langen Inkubationszeit von bis zu sechs Monaten und länger erst nach der stationären Behandlung manifest wurde, wurden sämtliche Patienten, die nachweislich während ihres Klinikaufenthaltes eine oder mehrere Blutkonserven erhalten hatten angeschrieben und gebeten, einen im Folgenden wiedergegebenen Fragebogen beantwortet zurückzusenden.

Die behandelnden Ärzte derjenigen Patienten, die nach ihrer Klinikentlassung an einer Hepatitis er-

krankt waren, wurden ebenfalls angeschrieben und um eine Diagnosesicherung gebeten.

Diejenigen Patienten, die zwar nicht an einer klinisch manifesten Serumhepatitis erkrankt waren, aber an Hand des beantworteten Fragebogens den Verdacht erweckten, möglicherweise an einer latent verlaufenden Serumhepatitis erkrankt zu sein, wurden zu einer Nachuntersuchung bestellt. Ebenfalls zu einer Nachuntersuchung bestellt wurden diejenigen noch lebenden Patienten, die während ihres Klinikaufenthaltes mehr als 20 Blutkonserven erhalten hatten.

Im Rahmen dieser Nachuntersuchung wurde dann bei allen Patienten die SGPT und SGOT mit Hilfe des UV-Testes bestimmt und durch eine gründliche Allgemeinuntersuchung und Befragung nach weiteren, auf eine Serumhepatitiserkrankung hinweisende Symptome gefahndet.

Um auch eventuell die Spender der hepatitisvirushaltigen Konserven ausfindig zu machen, wurde dann noch eine Liste mit den noch nachprüfbaren Nummern der Konserven, die die an Serumhepatitis erkrankten Patienten erhalten hatten, an die Blutspendezentrale nach Bad Kreuznach geschickt, mit der Bitte, die SGPT und SGOT der Spender dieser Konserven nachzuprüfen.

III. Ergebnisse

Sämtliche Krankenblätter derjenigen Patienten, die in den Jahren 1965 und 1966 in der Chirurgisch-Neurochirurgischen Universitätsklinik in Homburg stationär behandelt worden waren, wurden daraufhin durchgesehen, ob im Laufe der stationären Behandlung eine oder mehrere Blutkonserven verabreicht worden waren. Das Ergebnis war, daß in diesen beiden Jahren zusammen 1379 Patienten insgesamt 7353 Blutkonserven erhalten haben, das sind 5,3 Konserven pro Patient. (Sh. VIII. Tabelle).

Im Verlauf welcher operativen Eingriffe oder deren postoperativen Therapie die Indikation zur Verabreichung von einer oder mehreren Blutkonserven gegeben war, zeigt die Tabelle IX.

Da für die Fragestellung, inwieweit die Anzahl der verabfolgten Blutkonserven und die Erkrankungshäufigkeit in einem Zusammenhang steht, die Verteilung der Gesamtzahl der Konserven auf die einzelnen Patienten besonders interessierte, wurde in der Tabelle X die Anzahl der pro Patient transfundierten Konserven von einer Konserve bis zu mehr als zwanzig erhaltenen Transfusionen aufgeschlüsselt.

VIII. Tabelle

Jahr	Zahl der Patienten	Zahl der Konserven	Konserven pro Patient
1965	735	3748	5,1
1966	644	3605	5,6
Zusammen	1379	7353	5,3

IX. Tabelle

Operationen	N	%	Kons.	%	ø
Neurochirurgie	298	21,6	1535	20,9	2,5
Billroth	220	16,0	1142	15,5	5,2
Rektumamput.	174	12,6	1158	15,9	6,6
Osteosythesen	127	9,2	809	11,0	6,3
Cholecystektomie	106	7,7	398	5,4	3,7
Thorakotomie	95	7,0	379	5,1	4,0
Strumaresektion	82	6,0	302	4,1	3,7
Sonstiges (versch. Ca.)	65	4,7	251	3,4	3,8
Gefäßplastiken	55	4,0	290	3,9	5,2
Diagn. unbekannt	54	3,9	428	5,8	7,9
Mammaamputation	35	2,5	117	1,6	3,3
Laparatomie	23	1,6	104	1,4	4,5
Milzextirpation	19	1,4	304	4,1	16,0
Nephrektomie	10	0,7	86	1,2	8,6
Herzoperationen	9	0,6	31	0,4	3,4
Adrenalektomie	7	0,5	19	0,3	2,7
Insgesamt	1379	100,0	7353	100,0	5,5

X. Tabelle

Zahl der Konserven	Patienten 1965	Patienten 1966	Zus.
1	174	103	277
2	128	84	212
3	100	105	205
4	73	61	134
5	54	67	121
6	44	41	85
7	27	43	70
8	24	25	49
9	17	17	34
10	11	16	27
11-15	44	45	89
16-20	22	20	42
> 20	17	17	34
	735	644	1379

a) Erkrankungshäufigkeit (ikterische Serumhepatitis)

Von den 1379 Patienten, die in den Jahren 1965 und 1966 in der Chirurgisch-Neurochirurgischen Universitätsklinik Homburg eine oder mehrere Blutkonserven erhalten hatten, erkrankten
10 Patienten noch während ihres Klinikaufenthaltes und 25 Patienten nach ihrer Entlassung aus der stationären Behandlung an einer ikterischen Serumhepatitis, das sind 2,5 % aller mit Bluttransfusionen behandelten Patienten.

Die folgende XI. Tabelle stellt die Relation der Erkrankungshäufigkeit zur Zahl der jeweils erhaltenen Blutkonserven dar.

XI. Tabelle

Konservenzahl	Erkrankungsfälle	in %
1	keine	-
2	5	2,4
3	5	2,4
4	4	3,0
5	3	2,5
6	6	7,0
7	2	2,8
8	1	2,0
9	keine	-
10	keine	-
11-15	5	5,6
16-20	2	4,7
> 20	2	5,8
	35	

Die in Tabelle XI angegebenen Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patienten, die die gleiche Anzahl Blutkonserven erhalten haben.

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß die 35 Patienten, die an einer Serumhepatitis erkrankten, anamnestisch keinen Anhalt für einen bereits bestandenen oder durchgemachten Leberschaden boten.

Die Ursache ihres Klinikaufenthaltes und Indikation zur Gabe von einer bezw. mehrerer Bluttransfusionen war folgende:

XII. Tabelle

Operationen	N	Anzahl der Konserven
Neurochirurg. Op.	7	33
Op. am Magen-Darmtrakt	15	110
Unfälle	6	40
Lungenoperationen	3	20
Strumaresektionen	2	45
Sonstiges	2	11
	35	259

Von den 35 Patienten, die im Anschluß an eine oder mehrere Bluttransfusionen an einer Serumhepatitis erkrankten, wurden

19 in der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik in Homburg,

3 auf Stationen der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik und

13 Patienten in auswärtigen Kliniken oder durch ihren Hausarzt behandelt.

Vier dieser Patienten, das sind 11,4 % verstarben infolge akuter oder subakuter gelber Leberatrophie.

b) Kasuistik

An folgenden vier Beispielen sei kurz der schwere Verlauf, den die Serumhepatitis nehmen kann, demonstriert.

Fall 1. Patientin Zimmermann G., Krbl.Nr. 1420/65. Die Patientin befindet sich ab 6.9.65 wegen eines Colonkarzinoms in stationärer Behandlung. Während der postoperativen Phase erhält sie insgesamt 13 Blutkonserven infundiert.
Am 1.12.65 wird erstmals ein leichter Ikterus festgestellt. Im Laufe der nächsten Tage steigen die SGOT auf 210 I.E. und die SGPT auf 227 I.E. an. Das Gesamtbilirubin ist mit 16,25 mg% ebenfalls erheblich erhöht.
Trotz gezielter Infusionstherapie kommt die Patientin zehn Tage später, am 11.12.65, ad exitum.

Fall 2. Patient Altmaier L., Krbl.Nr. 1654/65 bezw. 89/66. Am 23.10.65 erleidet der 35jährige Patient bei einem Arbeitsunfall eine Starkstromverbrennung, so daß ihm insgesamt 5 Blutkonserven transfundiert werden müssen. Am 17.1.66 tritt ein Ikterus auf und der Patient wird auf die Infektionsabteilung verlegt. Am 12.1.66 ist das Gesamtbilirubin mit 12,3 mg%, SGPT mit 373 I.E. und SGOT mit 396 I.E. beträchtlich erhöht. Die SGPT steigt bis zum 28.1.66 bis auf 670 I.E. und der Patient zeigt das klinische

Bild eines Präkomas hepaticum. Erst am 9.3.66 sind die Transaminasewerte wieder auf Normalwerte zurückgegangen, wenn auch das Gesamtbilirubin mit 2,3 mg% immer noch deutlich erhöht ist.
Erst am 5.4.66 haben sich die Laborwerte und auch das subjektive Befinden des Patienten so weit gebessert, daß er aus stationärer Behandlung entlassen werden kann.

Fall 3. Patient Russy A., Krbl.Nr. 560/65 bzw. 1/65.
Der 64jährige Patient befindet sich ab 5.4.65 wegen eines Ulcus ventriculi in stationärer Behandlung. Nach einer 2/3 Magenresektion erhält der Patient 11 Blutkonserven. Am 21.4.65 kann der Patient in befriedigendem Allgemeinzustand aus der Chirurgischen Klinik entlassen werden.
Etwa ab 15.5.65 bemerkt der Patient, daß der Urin dunkel gefärbt ist, während der Stuhl immer heller wird. Subjektiv ist der Patient aber völlig beschwerdefrei.
Am 4.6.65 kommt der Patient dann mit mäßigem Haut- und Sklerenikterus und tastbar vergrößerter Leber und Milz auf der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik zur stationären Aufnahme. Das Gesamtbilirubin beträgt 8 mg%, SGPT ist mit 55 I.E. und Serumeisen mit 300 γ% deut-

lich erhöht. Es wird die übliche Infusionsbehandlung durchgeführt. Bei einer Kontrolle am 19.8.65 sind Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase auf Normalwerte gesunken, die SGPT aber mit 62,5 I.E. immer noch erheblich erhöht. Der Patient wird auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

Am 15.10.65 kommt der Patient erneut zur stationären Aufnahme. Die Leber ist um zwei Querfinger vergrößert und derb. Die Milz ist nicht tastbar vergrößert. Gesamtbilirubin ist mit 0,8 mg% normal, SGPT mit 180 I.E. und Serumeisen mit 192 γ% deutlich erhöht. Die Therapie wird wie üblich durchgeführt.
Bei der letzten Kontrolle vor der Entlassung am 18.11.65 besteht immer noch eine deutliche Lebervergrößerung, die palpatorisch eine beginnende Induration vermuten läßt. Eine Laparaskopie lehnt der Patient ab.
Der Bromthaleintest ist mit 0,6 mg% deutlich pathologisch, die SGPT mit 33,5 I.E. weiterhin erhöht.

Fall 4. Patient Dilzer D., Krbl.Nr. 49/65 bzw. 410/65. Der 18jährige Patient erlitt nach einem Unfall am 1.1.65 eine Gasbrandinfektion, die eine anschliessende Oberschenkelamputation zur Folge hatte. Der Patient erhielt insgesamt 6 Blutkonserven transfundiert.

Seit dem 2.3.65 fühlte sich der Patient müde, schlapp, appetitlos. Am 8.3. setzten Übelkeit, Brechreiz und Kreuzschmerzen ein. Am 12.3. wurde der Stuhl lehmfarben, während sich der Urin dunkel färbte. Am 13.3. wurde der Patient ikterisch, die Leber war um 2 1/2 Querfinger vergrößert, der untere Milzpol tastbar.
Da der Verdacht einer Serumhepatitis bestand, wurde der Patient auf die Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik verlegt.
Das Gesamtbilirubin betrug 8 mg%, die SGPT war mit 1172 I.E. ernorm erhöht.

Nach elfwöchiger Behandlung mit Bettruhe, Diät, lokaler Wärmeanwendung, Infusionen mit 10%iger Lävulose, Vit. C, B, K, war die Leber nicht mehr vergrößert und die Laborwerte hatten sich relativ normalisiert.
Der Bromthaleintest war mit 0,25 mg% und das Gesamtbilirubin mit 0,6 mg% normal, allerdings blieb die SGPT mit 47 I.E. immer noch deutlich erhöht.

Die folgende Tabelle XIII stellt kurz sämtliche 35 Patienten, die Zahl der erhaltenen Blutkonserven, Operationen und Inkubationszeiten zusammen.

XIII. Tabelle

Name	Alter	Kons.	Operation	Inkub.
1. Ecker H.	57 J.	2	2/3 Resektion	4 Wo.
2. Gruner H.	35 J.	2	Neurochir. Op.	8 Wo.
3. Nalbach H.	41 J.	2	Osteosynthese	4 Wo.
4. Schmitt A.	31 J.	2	Dünndarmresekt.	10 Wo.
5. Wolf I.		2	Neurochir. Op.	
6. Gossrau F.		2	Neurochir. Op.	12 Wo.
7. Roth.H.	25 J.	3	Lobektomie	12 Wo.
8. Müller I.	28 J.	3	Laparatomie	5 Wo.
9. Weiß W.	29 J.	3	Lobektomie	18 Wo.
10. Hettesheimer B.	40 J.	3	2/3 Resektion	6 Wo.
11. Leib K.	55 J.	3	Thymomextirp.	10 Wo.
12. Engbart R.	27 J.	4	Unfall	11 Wo.
13. Leibengut H.	47 J.	4	Ileus	6 Wo.
14. Kleemann F.	57 J.	4	2/3 Resektion	7 Wo.
15. Wagner K.	72 J.	4	Rektumamput.	6 Wo.
16. Altmaier L.	35 J.	5	Verbrennung	12 Wo.
17. Vossen A.	57 J.	5	Neurochir. Op.	4 Wo.
18. Dilzer D.	18 J.	6	Unfall	10 Wo.
19. Simon Ch.	23 J.	6	Strumaresekt.	11 Wo.
20. Pfeiffer W.	33 J.	6	Aneurysma	10 Wo.
21. Rebeyantzky A.	61 J.	6	Rektumamput.	4 Wo.
22. Brückdorfer R.	66 J.	6	2/3 Resektion	12 Wo.
23. Ott N.		6	Neurochir. Op.	6 Wo.
24. Braun H.	58 J.	7	Ileus	4 Wo.
25. Loris A.		7	Neurochir. Op.	4 Wo.
26. Meiser C.	71 J.	8	Cholecystekt.	10 Wo.
27. Bischoff A.	57 J.	11	Verbrennung	5 Wo.
28. Leiner W.	62 J.	11	Hemikolektomie	4 Wo.
29. Russy A.	64 J.	11	2/3 Resektion	8 Wo.
30. Zimmermann G.		13	Hemikolektomie	9 Wo.
31. Dühr A.	37 J.	12	Unfall	8 Wo.
32. Seel J.	66 J.	14	Lobektomie	13 Wo.
33. Fell A.	42 J.	15	Hemikolektomie	12 Wo.
34. Schröder R.		19	Ileus	
35. Molter M.	56 J.	39	Strumaresekt.	18 Wo.
Im Durchschnitt	46,5 J.	7,3		9 Wo.

Das Durchschnittsalter der Patienten, die an einer klinisch manifesten Serumhepatitis erkrankten, lag bei 46 1/2 Jahren. Die durchschnittliche Inkubationszeit betrug 9 Wochen. Eine Abhängigkeit der Dauer der Inkubationszeit vom Alter des Patienten, der Schwere des operativen Eingriffs oder der Zahl der erhaltenen Konserven konnte nicht festgestellt werden.
Es erkrankten etwa doppelt so viele männliche wie weibliche Patienten.

c) Erkrankungshäufigkeit (latente Serumhepatitis)

Da auch nach Möglichkeit diejenigen Patienten erfaßt werden sollten, die an einer anikterischen Serumhepatitis erkrankt waren, wurde an 1162 ehemalige Patienten der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik - 217 Patienten waren bereits während ihres Klinikaufenthaltes verstorben - ein Fragebogen geschickt (sh. XIV. Tabelle).

Anhand dieses Fragebogens sollten erfaßt werden
1. diejenigen Patienten, die erst nach ihrer Klinikentlassung an einer Serumhepatitis erkrankt waren,
2. diejenigen Patienten, die nach ihrer Klinikentlassung zwar nicht an einer ikterischen Serumhepatitis erkrankten, aber dennoch auf Grund der in dem Fragebogen bei Frage 9 angegebenen Beschwerden verdächtig schienen, an einer latenten Serumhepatitis

erkrankt zu sein und zur weiteren Klärung der Diagnose zu einer Nachuntersuchung bestellt werden sollten.

XIV. Tabelle

Name: Vorname: Alter:
Wohnort: Straße:
Dauer des Aufenthaltes in der Chirurg.-Neurochir. Universitätsklinik Homburg von ..... bis .....

1. Sind Sie nach der Entlassung aus der o.a. Klinik an einer Gelbsucht erkrankt? Ja .. Nein ..
2. Wenn ja, wann war das? Monat .... Jahr ....
3. Wurde diese Gelbsucht ärztlich behandelt? Ja .. Nein ..
4. Anschrift des Arztes und des Krankenhauses: .....
5. Waren Sie vor dem 1.1.65 an einer Gelbsucht erkrankt? Ja .. Nein ..
6. Wenn ja, wann war das? Jahr .....
7. Haben Sie schon einmal Blut gespendet? Ja .. Nein ..
8. Wenn ja, wann war das? ..... Wie oft etwa? ...

Wenn Sie die Frage 1. mit Nein beantwortet haben, überlegen Sie sich bitte die Antworten der folgenden Fragen sehr genau.

9. Leiden Sie seit Ihrer Entlassung aus der Chirurg.-Neurochirurgischen Klinik in auffallend stärkerem Maße als vorher an: Allgemeiner Konzentrationsschwäche ( ), Schlappheit ( ), Appetitlosigkeit ( ), Verdauungsstörungen ( ), Unverträglichkeit von fetten oder gebratenen Speisen ( ), Widerwillen gegen bestimmte Speisen, die Sie früher vielleicht gerne gegessen haben ( )? Welche Speisen sind das zum Beispiel? .....

Bitte Zutreffendes ankreuzen! .....
Unterschrift

Erfreulicherweise war die Beteiligung der angeschriebenen Patienten sehr gut. Von den 1162 Patienten, die einen solchen Fragebogen erhalten hatten, antworteten 753, das sind 64,8 %.

69 Briefe waren unzustellbar, da die Empfänger unbekannt verzogen waren.

127 Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben, ohne - nach Auskunft der Angehörigen - an einer Hepatitis erkrankt zu sein.

441 Patienten gaben an, vollkommen beschwerdefrei zu sein.

89 Patienten antworteten bei der Frage 9 überwiegend mit einem Ja. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß 9 Patienten dieser Gruppe an Cholecystitis bezw. Cholelithiasis litten.

63 Patienten klagten über Unverträglichkeit von fetten Speisen.

75 Patienten gaben Schlappheit, Appetitlosigkeit und Konzentrationsschwäche an.

25 Patienten erkrankten nach ihrer Klinikentlassung an einer Hepatitis.

2 weitere Patienten erkrankten ebenfalls an einer Gelbsucht, die aber wahrscheinlich auf eine chronische Cholecystitis mit Cholelithiasis zurückzuführen ist.

Von besonderem Interesse waren auch diejenigen Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes mehr als 20 Blutkonserven erhalten hatten. Das waren in den Jahren 1965 und 1966 jeweils 17 Patienten.

2 dieser insgesamt 34 Patienten erkrankten an einer manifesten, ikterischen Serumhepatitis. 18 Patienten waren mittlerweile verstorben; die übrigen 14 Patienten wurden zu einer Nachuntersuchung bestellt.
Ebenfalls zu einer Nachuntersuchung bestellt wurden diejenigen 80 Patienten, die bei der Frage 9 des Fragebogens überwiegend mit Ja geantwortet hatten, so daß also insgesamt 94 Patienten gebeten wurden, sich einer Nachuntersuchung zu unterziehen.

Neben der Bestimmung der SGPT und SGOT mittels des UV-Testes sollte durch weitere Fragen und eine gründliche Allgemeinuntersuchung eine Serumhepatitis diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Dabei war man sich durchaus im Klaren, daß allein pathologische Werte der SGPT und SGOT nicht krankheitsspezifisch sind und auch normale Transaminasewerte eine Serumhepatitis nicht ausschließen müssen. Da aber eine bei allen zu dieser Nachuntersuchung bestellten Patienten durch-

geführte Leberpunktion zu aufwendig und kostspielig gewesen wäre, wurde generell darauf verzichtet.

Das Ergebnis dieser Nachuntersuchung war folgendes:

22 Patienten gaben an, vollkommen beschwerdefrei zu sein, obwohl sowohl die SGPT wie die SGOT zum Teil erheblich erhöht waren.

27 Patienten gaben auf Befragen typische Beschwerden an, wie z.B. Kreislaufbeschwerden, Schweißausbrüche, depressive Stimmungsphasen, Ekel, Völlegefühl im Oberbauch, Juckreiz, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsschwäche.

3 Patienten wiesen eine Lebervergrößerung um zwei Querfinger auf.

In einem Fall war dabei die SGPT mit 19,2 I.E. und die SGOT mit 38,8 I.E. erhöht. Außerdem klagte der Patient über einen ständigen Druck in der Lebergegend, Kollapsneigung und Fettunverträglichkeit und gab an, der Stuhl sei öfter hell und lehmfarben gewesen.

Im zweiten Fall war lediglich die SGOT mit 13,4 I.E. leicht erhöht. Der Patient klagte aber über einen zeitweiligen Druck in der Lebergegend bei gleichzeitigem starken Hautjucken, hellem Stuhl und dunklem Urin.

Der dritte Patient hatte Transaminasewerte von 13,6 SGOT bezw. 10,3 I.E. SGPT und gab eben-

falls an, der Stuhl sei zeitweise hell und der Urin dunkel. Auch er klagte über ein Druckgefühl im rechten Oberbauch, Kreislaufbeschwerden, Hautjucken und eine Abneigung gegen fettes Fleisch.

Bei 25 Patienten konnte die Verdachtsdiagnose einer Serumhepatitis, die bereits nach den oben angeführten Beschwerden gestellt werden konnte, durch pathologische Transaminasewerte erhärtet werden. (Sh. Tabelle XV)

XV. Tabelle

	SGPT	SGOT	SGPT + SGOT
< 20 I.E.	/	12	5
> 20 I.E.	1	2	5

In der XVI. Tabelle sind die 25 Patienten, die erhöhte Transaminasewerte gezeigt hatten, nochmals mit der Zahl der jeweils erhaltenen Blutkonserven und den hauptsächlich geäußerten Beschwerden zusammengefaßt.

XVI. Tabelle

Name	Kons.	SGPT	SGOT	Lebervergrößerung	Heller Stuhl	Dunkler Urin	Druck im Oberbauch	Kreislaufbeschwerden	Depressionen	Hautjucken	Abneigung gegen Fettes	Schlaflosigkeit	Appetitlosigkeit	Konzentrationsschwäche
1) Milz A.	3	11,2	29,8	-	+	+		+	+					+
2) Grimm E.	3	19,2	19,2	-	-	-	-	-	-	-	-	+		+
3) Smolka	18	7,3	18,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
4) Obermann	1	27,5	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5) Roth B.	3	19,2	35,8	2Qf	+		+	+	+				+	
6) Schwarz M.	1	7,9	14,8	-	+	+	-	+						
7) Klemens F.	7	8,0	14,8	-	+	+	-	+						
8) Gawantka	2	7,4	14,8	-	-	-	-	+						
9) Peters H.J.	3	14,8	15,7	-	-	-	-	+						
10) Eisele J.	4	7,4	14,1	-	-	-	-	-						
11) Rau J.	2	8,9	14,8	-	-	+								
12) Butz E.	5	8,0	14,8	-										
13) Hubert H.	1	8,0	18,6	-										
14) Walter K.	7	26,0	59,6	-										
15) Horbach H.	11	6,7	14,8	-	-	+								
16) Wolff W.	1	7,4	14,8	-	-	-	-	+	+					
17) Gerhard A.	3	10,3	16,3	1Qf	+	+	+	+		+	+			
18) Heyer K.	16	21,5	17,9	-										
19) Conrad L.	4	17,9	17,9	-										
20) Hrncir K.	4	20,8	13,4				+							
21) Benz	4	18,6	16,3	-										
22) Kolling P.	5	5,8	17,9	-										
23) Wagner R.	8	11,2	22,4	-										
24) Maldener	20	8,0	13,4	2Qf	+	+				+				
25) Wachowski E.	22	83,5	61,1					+						
	158													

Obwohl die Nachuntersuchung bei den meisten Patienten bis zu zwei Jahren nach deren stationären Aufenthalt stattfand, und die Bestimmung der Transaminasen allein im Allgemeinen nicht zur Diagnosestellung einer Hepatitis ausreicht, kann aber doch angenommen werden, daß wenn zu den erhöhten Transaminasewerten die typischen Beschwerden der sogenannten vegetativen Dystonie hinzukommen, es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine anikterische, klinisch unerkannt verlaufene Hepatitis handelt.

Geht man von diesen Überlegungen aus, so muß man zu den 35 Patienten, die an einer ikterischen Serumhepatitis erkrankten, noch mindestens die 25 Patienten hinzuzählen, die bei der Nachuntersuchung durch erhöhte Transaminaswerte auffielen.

Berücksichtigt man also auch die latent verlaufenen Serumhepatitiden, so sind in den Jahren 1965 und 1966 mindestens 60 Patienten, nachdem sie während ihrer stationären Behandlung in der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik eine oder mehrere Blutkonserven erhalten hatten, an einer Serumhepatitis erkrankt. Das sind immerhin 4,3 % aller Patienten, die in diesen beiden Jahren Blutkonserven erhalten haben.

Wahrscheinlich liegt aber die genaue Erkrankungshäufigkeit noch wesentlich höher, da die Transaminasewerte nicht krankheitsspezifisch sind und sehr wohl auch bei normalen Transaminasewerten eine Erkrankung an Serumhepatitis vorgelegen haben kann.

Die Tatsache, daß immerhin in diesen beiden Jahren doch mindestens 60 Patienten an einer Serumhepatitis erkrankten, war doch einigermaßen beunruhigend und veranlaßte, nach den Transaminasewerten der Spender der Blutkonserven zu forschen, die diejenigen Patienten erhalten hatten, die anschließend an einer Serumhepatitis erkrankt waren.

Zu diesem Zweck wurde ein Verzeichnis der Nummern der 256 Konserven der Gruppe Patienten, die an einer ikterischen Serumhepatitis und die Nummern der 158 Konserven der Patienten, die bei der Nachuntersuchung erhöhte Transaminasewerte hatten, an den Blutspendedienst Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach geschickt, mit der Bitte, die Transaminasewerte der Spender zu überprüfen. Leider waren aber erst ab Oktober 1966 routinemäßig bei sämtlichen Spendern die Transaminasen bestimmt worden. Bis Oktober 1966 war ein Spender nur dann vom Blutspenden ausgeschlossen worden, wenn er auf ausdrückliches Fragen des untersuchenden Arztes eine Erkrankung an Gelbsucht eingestanden hatte.

Diejenigen Spender, die ab Oktober 1966 zum Blutspenden zugelassen worden waren, hatten keine erhöhten Transaminasewerte.

d) Prophylaxe

Eine Gamma-Globulin-Prophylaxe wurde bis Dezember 1966 an der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik in Homburg nicht routinemäßig durchgeführt.
Die einzigen prophylaktischen Maßnahmen waren:
Strengste Indikationsstellung für Bluttransfusionen und Lagerung der Blutkonserve bei 4 - 6° C.
Die Lagerzeit richtete sich nach den von der Blutspendezentrale angegebenen Daten.

C. Zusammenfassung

Bereits im Jahre 1884 wurden in Bremen nach Pockenschutzimpfungen Gelbsuchtepidemien beschrieben. Aber erst in neuerer Zeit wurde die Serumhepatitis als eine Erkrankung eigener Genese erkannt, vor allem durch amerikanische Autoren untersucht und die Ergebnisse in zahlreichen Statistiken veröffentlicht.
Vor allem Beobachtungen und Erfahrungen, die im zweiten Weltkrieg gesammelt wurden, brachten weitere Klarheit über den Übertragungsmodus, Infektiosität, Klinik und Verlauf der Serumhepatitis.

Die Angaben über die Häufigkeit der Serumhepatitis schwanken in der Literatur zwischen 0,0 und 4,5 %, wobei bei der Verabreichung von sechs Konserven ein Maximum der Erkrankungshäufigkeit beobachtet wird, wohingegen Empfänger von Massivtransfusionen wesentlich seltener an einer Serumhepatitis erkranken. Dieses Phänomen wird durch die gleichzeitige Zufuhr von Virus und Antikörpern erklärt, so daß es wahrscheinlich häufiger zu einer subklinischen, anikterischen Serumhepatitis kommt, ohne biologische Veränderungen der Leber zu verursachen. Diese klinisch latent verlaufenden Fälle sollen etwa zehnmal häufiger als die ikterischen Serumhepatitiden sein.

Auffällig ist der wesentlich malignere Verlauf der Serumhepatitis im Vergleich zur Hepatitis infectiosa mit häufigerem Übergang in ein meist tödliches Coma hepaticum, was sich nicht allein durch den infolge der Grundkrankheit eventuell vorgeschädigten und in seiner Abwehrkraft geschwächten Organismus erklären läßt.

Angaben über die Mortalität schwanken zwischen 3,4 und 14 %. Da es zur Zeit noch keine für die Blutspendedienste durchführbare Methode gibt, Hepatitisvirusträger sicher zu erkennen und vom Blutspenden auszuschließen, werden alle Spender, die irgendwann an einer Hepatitis erkrankt waren und solche, die erhöhte Transaminasewerte aufweisen, nicht zum Blutspenden zugelassen.

Gammaglobulingaben von 2 x je 10 ml in einmonatigem Abstand im Anschluß an eine oder mehrere Bluttransfusionen werden zur Zeit als sicherstes Prophylaktikum angesehen. Leider reichen die Gammaglobulinvorräte aber nicht aus, nach allen Bluttransfusionen Gammaglobulinprophylaxe zu betreiben und sicher ist diese Art der Prophylaxe auch für viele Kliniken zu kostspielig. Dennoch sollte sie stets bei dem Personenkreis durchgeführt werden, der durch eine Transfusionshepatitis besonders gefährdet ist, nämlich bei Patienten, die über 40 Jahre alt sind, Schwangere und Patienten mit gleichzeitig bestehen-

dem chronischen Leiden. Im übrigen sollte stets eine strenge Indikationsstellung zu einer Bluttransfusion gegeben sein.

In den Jahren 1965 und 1966 erhielten in der Chirurgisch-Neurochirurgischen Klinik in Homburg 1379 Patienten insgesamt 7353 Blutkonserven transfundiert (sh. Tabelle VIII und IX), das sind im Durchschnitt 5,3 Konserven pro Patient.

35 Patienten, davon 10 noch während ihres Klinikaufenthaltes und 25 erst nach ihrer Entlassung, erkrankten an einer ikterischen Serumhepatitis. Auffallend dabei ist, daß die Häufigkeit der Erkrankung mit zunehmender Zahl der verabreichten Konserven steigt, bei sechs Konserven mit 7 % Erkrankungen ein Maximum erreicht und dann wieder abfällt (sh. Tabelle XI).

Das Durchschnittsalter der an einer ikterischen Serumhepatitis erkrankten Patienten betrug 46,5 Jahre, die durchschnittliche Inkubationszeit 9 Wochen. Ein Zusammenhang zwischen Alter des Patienten, Grundkrankheit, Zahl der erhaltenen Konserven, Inkubationszeit und Verlauf der Erkrankung war nicht festzustellen.

4 der 35 Patienten, das sind 11,4 %, verstarben infolge akuter oder subakuter Leberatrophie.

Anhand von vier Beispielen wird der meist schwere Verlauf der Erkrankung demonstriert.

Um auch nach Möglichkeit die subklinischen, anikterischen Hepatitiden zu erfassen, wurde an 1162 Patienten ein Fragebogen geschickt, dessen Beantwortung Aufschluß über eine eventuelle Serumhepatitiserkrankung geben sollte.
753 Fragebogen, das sind 64,8 %, waren verwertbar.
Zu einer Nachuntersuchung wurden dann diejenigen 80 Patienten bestellt, die bei der Frage 9 hauptsächlich mit einem Ja geantwortet hatten. Ebenfalls zu einer Nachuntersuchung wurden diejenigen noch lebenden Patienten bestellt, die während ihres Klinikaufenthaltes mehr als 20 Blutkonserven erhalten hatten.
Bei 49 Patienten, die sich zur Nachuntersuchung einfanden, wurden die Transaminasen mittels des UV-Testes bestimmt und eine sorgfältige Allgemeinuntersuchung durchgeführt.
Eine ausführliche Leberdiagnostik oder sogar Leberpunktion war aus verschiedenen Gründen zu kostspielig und aufwendig.
Bei 3 Patienten fand sich eine um zwei Querfinger vergrößerte und konsistenzvermehrte Leber.
25 Patienten hatten erhöhte Transaminasen,
27 Patienten gaben typische Beschwerden im Sinne einer vegetativen Dystonie an, die man heute oft

als einzige klinische Manifestation anikterisch verlaufender Hepatitiden sieht (sh. Tabelle XV und XVI).

Bei 25 Patienten wird auf Grund der erhöhten Transaminasen und der geklagten typischen Beschwerden eine Erkrankung an anikterischer, latenter Serumhepatitis angenommen, so daß also mindestens 60 Patienten nach Erhalten von einer oder mehrerer Bluttransfusionen an einer Serumhepatitis erkrankt sind. Das sind 4,3 % aller in den Jahren 1965 und 1966 an der Chirurgisch-Neurochirurgischen Universitätsklinik Homburg mit Bluttransfusionen behandelten Patienten.
Sicherlich liegt die eigentliche Zahl der Erkrankungen aber noch wesentlich höher. Bedenkt man dabei den meist schweren Verlauf, der den ohnehin geschwächten Patienten zusätzlich belastet und die hohe Mortalität, sollte man, solange es noch nicht gelungen ist, hepatitisvirushaltiges Blut mittels routinemäßig durchführbarer Methoden zu erkennen und auszuschließen, bzw. es keine Mittel gibt, das Hepatitisvirus sicher abzutöten, ohne gleichzeitig die Erythrocyten zu schädigen, Bluttransfusionen nur nach strengster Indikationsstellung verordnen.

Im übrigen sollte versucht werden, durch genaueste Überwachung der Spender und etwas großzügigerer Handhabung der Gammaglobulinprophylaxe, die Zahl der Serumhepatitiden weitgehend zu senken.

D. Literaturverzeichnis

1. 5. Europäischer hämatologischer Kongreß — Kolloquium über Probleme des Transfusionswesens und der Immunhämatologie (Berlin - Heidelberg 1956)

2. ALBRECHT, R.M. und Mitarbeiter — Amer. Med. Ass. 152, 1423 (1953)

3. ALLEN, J.G. — The Advantages of single Transfusion Ann. Surg. 164, 475 - 81 (1966)

4. ALLEN, J.G. — Pooles Plasma: A safe and indispensable therapeutic agent 5. Congress internat. de transfusion sanguine Ed. 1955

5. ALLEN, J.G.; SAYMAN, W.A. — Serum-Hepatitis from Transfusion of Blood J.A.M.A. 180, 1079 - 1085 (1962)

6. AMELUNG, D. — Dtsch. med. Wschr. 89, 275 (1964)

7. ASCHLEY, A. — New England J. Med. 252, 88 (1955)

8. BANG, N.U. und Mitarbeiter — Detection of Hepatitis-Carriers by Serum-GOT-Activity J.A.M.A. 171, 2303 (1959)

9a. BEHRENDS, W.; STEINHARD, N. — Dtsch. med. Wschr. 86, 207 (1961)

9. BERG, H.H. — Zur Prophylaxe infektiöser Hepatitisformen in Klinik und Praxis Dtsch. med. Wschr. 18, 572 (1949)

10. BRUCKNER, P. und FESZLER, G. — Die Überprüfung der Indikation zur Bluttransfusion unter besonderer Beachtung der Hepatitisgefahr Bibl. haematolog. vol. 11, 173 (1960)

11. Mc. CALLUM, F.O.; BAUER, D.J. — Homologous Serum Jaundice: Transmission Experiments with Human Volunteers Lancet 1, 622 (1954)

12. CREUTZFELD, W. et al. — Häufigkeit und Prophylaxe der Serumhepatitis Anästhesist 16, 20 - 26 (1967)

13. CREUTZFELD, W. — Zur Häufigkeit und Verhütung der Transfusionshepatitis In: W. Keiderling: Beiträge zur inneren Medizin Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag Stuttgart 617 (1964)

14. CREUTZFELD, W.; SCHMITT und Mitarbeiter — Hepatitisübertragungen über eine Zeitspanne von 10 Jahren durch einen Blutspender mit posthepatischer Lebercirrhose Dtsch. med. Wschr. 87, 1801 (1962)

15. CREUTZFELD, W. — Transfusionshepatitis und ihre Verhütung Internist 7, 1 - 8 (1966)

16. DRAKE, M.E.; BARONDERS, J.A.; BASHE, W.J. — Failure of Convalescent Gamma Globulin to Protect against Homologous Serumhepatitis J.A.M.A. 152, 690 (1952)

17. DRAKE, M.E. et al — J.A.M.A. 155, 1302 (1954)

18. DUBS, P.; FELLMANN, H.; HÄSSIG, A.; HEINZ, U. — Zur Frage der Hepatitisübertragung durch ultraviolettbestrahltes lyophilisiertes Mischplasma Schweiz. med. Wschr. 42, 1187 (1954)

19. EGGHART, F. — Die alkalische Serumphosphatase bei Erkrankungen der Leber und des Gallengangsystems Wien. Zschr. inn. Med. 38, 518 (1957)

20.	FITCH, D.R.; NEEFE, J.R. et al.	The incidence of latent hepatitis disease in blood donors (possible relation to carrier state of viral hepatitis) A.J. clin. path. 25, 158-165 (1955)
21.	FRANKE, K.; RAVEN, G.A.	Untersuchungen zur homologen Serumhepatitis Dtsch. med. Wschr. 76, 234 (1951)
22.	FRANKEN, F.H.	Die SGPT bei Leberkrankheiten Klin. Wschr. 35, 1203 (1957)
23.	FUHRMANN, W.	Arztl. Wschr. 135 (1957)
24.	Mc. GRAW, J.J.; STRUMIA, Jr.; BURNS, E.	The incidence of posttransfusion serumhepatitis Am. J. Clin. Path. 19, 1004 - 1015 (1949)
25.	LO GRIPPO, G.A.	Serumhepatitis and the Clinical Evaluation of Blood Components Sterilized with Beta-Propriolactone Proc. 8th Congr. int. Soc. Bloodtransf. Tokyo 1960
26.	HÄSSIG, A.	Zur Verhütung von Krankheitsübertragungen durch die Transfusion von Blut, Plasma und Plasmafraktionen In: Ergebnisse der Bluttransfusionsforschungen VII. Bibliotheca Haematologica fasc. 16 (1963)
27.	HÄSSIG, A. und Mitarbeiter	Schweiz. med. Wschr. 67 (1954)
28.	HÄSSIG, A.;v.RÜTTE, B.; VETTIGER, K.	Schweiz. med. Wschr. 83, 487 (1953)
29.	HÄSSIG, A. und Mitarbeiter	Die Transfusionshepatitis Medicine et Hygiene 329, 206 (1956)

30. HAHN, H.
Serumhepatitis
Verh. dtsch. Ges. für inn. Med. 55, 324 (1949)

31. HASSELMANN, C.N.
Krankheitsübertragungen durch Bluttransfusionen: Salvarsanikterus und Virus hepatitis
Med. Klinik 6, 174 (1949)

32. HAUSSMANN, H.G.
Über heutige Möglichkeiten zur Prophylaxe der Transfusionshepatitis
Beitrag zur Podiumsdiskussion über: "Hepatitis - Blutspendewesen - Hospitalinfektionen" während des Kongresses für Krankenhaushygiene in München vom 12.-14. April 1965

33. HAVENS, W.P.
Period of Infectiosity of Patients with experimentally induced Infectious Hepatitis
J. Exper. Med. 83, 251 (1946)

34. HAVENS, W.P.
Period of Infectiosity of Patients with Homolougous Serum Jaundice and Routes of Infection in this Disease
J. Exper. Med. 83, 411 (1946)

35. HAVENS, W.P.
Experiment in Cross Immunity between Infectious Hepatitis and Homolougous Serum Jaundice
Proc. Soc. Exper. Biol. A. Med. 59, 148 (1945)

36. HAVENS, W.P.
Über die Immunologie und Epidemiologie der Virushepatitis
Ref. in Klin. Wschr. 1956, 825

37. HEEPE, F.
Zum Thema: Hepatitis und Bluttransfusionen
Dtsch. med. Wschr. 80, 1126 (1955)

38. HÖRSTEBROCK, R. — Neuere Erkenntnisse über Hepatitis infectiosa (epidemica) und verwandte Ikterusformen. Klin. Wschr. 57, 905 (1947)

39. HOXWORTH, P.I. und HAESLER jr., W.E. — Serum-Hepatitis in Transfusion. Proc. 8th Congr. int. Soc. Blood Transf. Tokyo 1960

40. JACOBI, J. und MERTENS, E. — Dtsch. med. Wschr. 75, 1323 (1950)

41. JEHN — Eine Ikterusepidemie in wahrscheinlichem Zusammenhang mit vorausgegangener Revaccination. Dtsch. med. Wschr. 20, 339 (1885)

42. KALK, H. — Über die Prognose der Virushepatitis. Dtsch. med. Wschr. 75, 1317 (1950)

43. KALK, H. und WILDHIRT, E. — Probleme der chronischen Hepatitis. Der Internist 1, 141, (1960)

44. KATZ, R. und Mitarbeiter — Incidence of Hepatitis following transfusions of whole blood. A.J. Clin. path. 27, 406 - 421 (1957)

45. KLIMA, A. und RIEDERER, H. — Zur gutachtlichen Beurteilung der akuten Virushepatitis und ihrer Folgezustände. Wien. med. Wschr. 110, 474 (1960)

46. KREBS, H.J. und SCHARENBERG, P. — Dtsch. med. Wschr. 84, 1376 (1959)

47. KREBS, H.J. und Mitarbeiter — Über den Wert der Transaminasebestimmungen bei Blutspendern. Med. Welt 1.Halbjahr, 1342 (1961)

48. LANGEN, S. — Zur Frage der Häufigkeit der Transfusionshepatitiden. Inauguraldissertation Med. Fakultät der Freien Universität Berlin (1959)

49. LENGSFELD, Ch. — Die Bedeutung der SGPT-Aktivitätsbestimmungen bei Blutspendern für die Verhütung von Hepatitisübertragungen
Med. Diss. Freiburg i.Br. (1963)

50. LINDNER, H. — Die praktische Bedeutung der Serumtransaminasebestimmung bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
Dtsch. med. J. 12, 15 u. 33 (1961)

50a. LINDNER, H. und WALTER, J. — Läßt sich die Gefahr einer Übertragung einer Hepatitis durch Blut- und Plasmatransfusionen weiter einschränken?
Ärztl. Mittlg. 43, 33, 946 (1958)

51. MAKARI, J.G. — Cephalinfloculationstest in the detection of preicteric infective hepatitis and the prevention of homolougous serum jaundice
Tr. Roy. Soc. Med. and Hyg. 39, 539-43 (1946)

52. MARTINI, G.A. — Die homologe Serumhepatitis
Dtsch. med. Wschr. 18, 568 (1949)

53. MATTHES, M. — Die Gefahr der Übertragung einer Hepatitis bei Blut- und Plasmatransfusionen
Dtsch. med. Wschr. 81, 1936 (1956)

54. MATTHES, M. und RIEDERER, U. — Wie lange Zeit sollen Blutspender nach einer Hepatitis von Blutentnahmen ausgeschlossen werden?
Dtsch. med. Wschr. 81, 1914 (1956)

55. MEHLER, G. — Untersuchungen zur Klinik und Biochemie der Hepatitis epidemica
Inauguraldissertation Okt. 1967 an der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

56.	MISGELD, F.J.	Serum-Hepatitis Med. Klinik 17, 528 (1950)
57.	MURPHY, W.P. und WORKMANN W.G.	J. Am. Med. 152, 1421 (1953)
58.	MURRAY, R.	U.S. Armed Fore Med. J. 1205 (1952)
59.	MURRAY, R. et al.	Confirmation of carrier state by transmission experiments in volunteers J.A.M.A. 154, 1072 - 1074 (1954)
60.	NEEFE, R.J. et al.	Carriers of hepatitisvirus in the blood and viral hepatitis in the whole blood recipients I. Studies on donors suspected as carriers of hepatitisvirus and as a surce of posttransfusion viral hepatitis J.A.M.A. 154, 1066 - 72 (1954)
61.	NEEFE, J.R., GELLIS, S., STOKES, J.	Serumhepatitis and Infectious (Epidemic) Hepatitis Am. J. Med. 1, 3 (1946)
62.	NORRIS, R.F.	The Carrier of Viral Hepatitis as a Blood Donor Internat. Soc. of Bloodtransfusions, Tokyo 1960
63.	v. OLDERSHAUSEN, H.F.	Katamnestische Erhebungen und klinische Untersuchungen nach vorausgegangener Virushepatitis Verh. d. deutsch. Ges. f. innere Med. 1957
64.	v. OLDERSHAUSEN, H.F.	Neuere Erkenntnisse über die Virushepatitis Dtsch. med. Wschr. 40, 1328 (1950)
65.	OPPERMANN, A. und WEDEKIND, P.	Dtsch. med. Wschr., 1744 (1950)
66.	PREISIG, R., v.BONITAS, COTTIER, H.	Die Behandlung der fulminanten Virushepatitis mit Austauschtransfusionen: Ein Modellversuch Schweiz. med. Wschr. 42, 1373 (1967)

67. RAPPAPORT, E.M. — Hepatitis following blood or plasma transfusion
J.A.M.A. 128, 932
(1945)

68. REISSIGL, H. — Zur Gefahr der Serumhepatitis-Übertragung durch Bluttransfusionen
Zentralblatt für Chirurgie
81, 233 - 236
(1956)

69. RICARDO, K. et al. — Incidence of hepatitis following transfusion of whole blood
Amer. J. clin. Path. 27,
407 - 421
(1957)

70. RICHERT, J. — Latente Hepatitisvirusträger bei Blutübertragungen
Med. Diss. Freiburg i.Br.
(1963)

71. RIGHTSEL, W.A. — Status Report on Tissue-Culture cultivated Hepatitis-virus:
I. Virology Laboratory Studies, Rightsel
II. Clinical Trials, Boggs, J.D.
J.A.M.A. 177, 671
(1961)

72. RÖMER, G.B. — Äthiologie, Epidemiologie und Prophylaxe der Virushepatitis
Dtsch. med. Wschr. 79, 719
(1954)

73. RÖMER, G.B. — Verbreitung und Verhütung der Serumhepatitis
Dtsch. med. Wschr. 86, 1941
(1961)

74. RÖMER, G.B. — Zur Frage der Inkubationszeit bei der Begutachtung von Berufserkrankungen an Hepatitis
Dtsch. med. Wschr. 88, 2081
(1963)

75. SARTWELL, P.E. — Infectious hepatitis in relation to blood transfusion
Bull of the U.S. Army Med. Department 1/7, 90 - 100
(1947)

76. SAUTHOFF, R. — Kann die homologe Hepatitis für uns eine Bedeutung haben? Arztl. Wschr. 17, 269 (1949)

77. SHIMIZU, Y, KITOMOTO,O. — The incidence of viral hepatitis after blood transfusion Gastroenterology, 44 740 (1963)

78. SCHÖN, H., ENGLISCH, B. und WÜST, H. — Serumfermentuntersuchungen bei einer Hepatitisepidemie Dtsch. med. Wschr. 85, 265 (1960)

79. SELANDER, P. — Epidemischer und sporadischer Ikterus Acta paediatr. 23, Suppl. 4 (1939)

80. SIEDE, W. — Virushepatitis und Folgezustände 2. Auflage Leipzig, Johann-Ambrosius-Barth-Verlag 1958

81. SIEDE, W. — Dtsch. med. Wschr. 88, 2109 (1963)

82. SIEDE, W. — Dtsch. med. Wschr. 89, 700 (1964)

83. SIEDE, W. — Die moderne Diagnostik der Leberkrankheiten Wien. Med. Wschr. 110, 1051 (1960)

84. SIEDE, W. — Unterschied zwischen Hepatitis epidemica und dem sog. homologen Serumikterus Dtsch. med. Wschr. 87, 318 (1962)

85. STEELE, H.H. — Gastroenterologie, 15, 59 - 61 (1950)

86. STICH, W. — Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten Der Internist, 3, 15 (1962)

87. STOKES, J. et al. — The Carrier State in Viral Hepatitis J. Amer. Med. Ass., 154, 1059 (1954)

88. STOKES, J. et al.
Methods of Protection against Homolougous Serum Hepatitis
J. Amer. Med. Ass. 138, 336 (1948)

89. STOKES, J. und SMOLENS, J.
The Control of Serum-Hepatitis (Viral Hepatitis)
5. Congress internat. de transfusion sanguine
Ed. 1955

90. STRUMIA, M.M., BURNS, M.E., SAMPLE, A.B. und Mc. GRAW, J. jr.
The incidence of posttransfusion hepatitis
Amer. J. of clin. Path. 30, 133 - 142 (1958)

91. VETTER, K. und HEINRICH, H.G.
Diagnostik von akuten und chronischen Lebererkrankungen mit Fermentbestimmungen im Serum
Zschr. f. Ges. inn. Med. 15, 795 (1960)

92. WALLACE, J.
Homolougous Serum Jaundice
5. Congress internat. de transfusion sanguine
Ed. 1955

93. WEHRLI, F.
Zur Verhütung unerwünschter Nebenwirkungen bei Bluttransfusionen
Verh. 6. Kongr. Europ. Ges. f. Haematologie, Kopenhagen 1957
S. Krager / Basel - New York

94. WELLER, E.
Handelt es sich bei der homologen Serumhepatitis um ein selbständiges Krankheitsbild?
Dtsch. med. Wschr. 75, 971 (1950)

95. WROBLEWSKI, F., LADUE, J.S.
Serum Glutamatic Oxalatic Aminopherase (Transaminase) in Hepatitis
J.A.M.A. 160, 1130 (1956)

96. STOKES, J. und NEEFE, J.R.
The Protection and Attenuation of Infectious Hepatitis by Gamma-Globulin
J. Amer. Med. Assoc. 127, 144 (1945)

97. WÜST, H. und SCHÖN, H.
Die Bedeutung der Sorbithydrogenase im Serum für die Leberdiagnostik
Klin. Wschr. 39, 280 (1961)

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Hutschenreuter, Direktor des Institutes für Anästhesie der Universität des Saarlandes, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Oberarzt Dr. med. Licht, der mich bei meiner Arbeit in seinem Blutchemischen Labor so freundlich unterstützte.

Einen ebenso herzlichen Dank möchte ich an dieser Stelle allen behandelnden Ärzten aussprechen, die zur Diagnosesicherung eventuell erkrankter Patienten beigetragen haben.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch Herrn Dr. med. Bitz vom Blutspendedienst Rheinland-Pfalz in Bad Kreuznach recht herzlich für die freundliche Unterstützung danken.

LEBENSLAUF

Am 3. 6. 1943 wurde ich, Margrit Reiter, als erstes Kind des Oberlehrers Peter Reiter und seiner Ehefrau Marga, geb. Müller, in Saarlouis-2 geboren. Im Jahre 1949 wurde ich eingeschult. Nach dem Abschluß der vierten Volksschulklasse besuchte ich das Mädchenrealgymnasium in Saarlouis. 1956 wechselte ich zum Mädchenrealgymnasium in Dillingen, wo ich 1963 mein Abitur bestand. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät des Saarlandes. Nach zwei Semestern bestand ich das Vorphysikum und nach weiteren drei Semestern das Physikum.
Am 12. Dezember 1968 bestand ich nach insgesamt elf Semestern Medizinstudium das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote sehr gut.